

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 62277322 A

(43) Date of publication of application: 92.12.87

(51) Int. Cl

A61K 31/44

A61K 47/00

(21) Application number: 62029997

(22) Date of filing: 12.02.87

(30) Priority:

13.02.86 JP 361 2956 21.02.86 JP 361 3805 (71) Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD

(72) Inventor:

MAKINO TADASHI TABATA TETSURO HIRAI SHINICHIRO

(54) STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION expressed by formula I. AND PRODUCTION THEREOF

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled composition, by blending a benzimidazole based compound with a specific basic inorganic salt.

pharmaceutical CONSTITUTION: А stabilized composition obtained by blending 1pts.wt. compound expressed by formula I (R1 is H, alkyl, halogen, cyano, etc.; R2 is H, alkyl, acyl, carboalkoxy, etc.; R3 and R5 are H, alkyl, alkoxy, etc.; R4 is H, alkyl, alkoxy which may be fluorinated, etc.; m is OWA) or a derivative thereof with 0.3W20pts.wt, basic inorganic salt of magnesium and/or calcium. This composition is a remedy for peptic ulcer having inhibition of gastric acid secretion as main action. The compound expressed by formula I can be obtained by a method for subjecting a compound expressed by formula il prepared by reacting a compound expressed by formula ill with a compound expressed by formula IV (X is halogen) to oxidative reaction, etc. The dose thereof is 0.01W30mg/kg/day, preferably 0.1W3ma/kg/day expressed in terms of the compound

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio

@ 日本園特許厅(JP) @ 特許出題公開

® 公開特許公報(A) 昭62-277322

Spint_Cl,1 A 61 K 31/44 47/00 練別即号 ACL 302

庁内整理番号 7252--4C

@公開 昭和62年(1987)12月2日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

安定化された医薬組成物およびその製造法 の発明の名称

②特 頤 昭62-29997

総出 顧昭62(1987)2月12日

级先権主張

②昭61(1986)2月13日3日日本(JP)9時額 昭61-29567 ②昭61(1986)2月21日發日本(JP)動特額 昭61-38059

65路 群 憲

Æ 哲 餌

茨木市三島丘2丁目12番39号の1

撤 田 個 金融 明 新 平 # 耳一郎 68発 明 者

吹田市山田西3丁目52番C-407号 育都市下京区油小路通正面下る玉本町201番地

大阪市東区道修町2丁目27番地 武田薬品工業株式会社 ش出 鬩 人

25

弁理士 岩田 弘 発代 理 人

3625

性明の名称

安定化された医薬組成物およびその製造法

2. 特許請求の題題

11)抗執媒作用を有する2-((2-ビリジル)メ チルスルフィニル]ベンツイミダブールまたはそ の誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシ ウムの進基性保護概念配合してなる繁華組成物。 (2) 抗樹癌物剤を有する2~ [(2~ ビリブル)メ チルスルフィニル]ベンツイミグソールまたはそ の誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシ ウムの環境指揮機器を配金することを特徴とする 安定化された経築組成物の製造庫。

3 会所の詳細な説明

羅典上の利用分型

本発明は、統治療剤として費用な2-{(2~ビ リコルシメテルスルフィエル)ベンタイミダゾール またほその誘導体(以下、ベノフィミグブール系 化合物と略称することもある。)にマグネノウムお よび!またほカルンウムの製品性銀機期を配合し てなる安定化された級素組成物およびその製造法 に関する。

従来の技術

ベンツイミダゾール系化合物は、単近、質燥分 協物制剤として臨床的に研究されている。本化会 物の蒸塑効果は(H++K+)-ATPsse组密作用 に基づく智権分泌の抑制を主作用とする消化性病 綴の治療剤であり、シメチジン、ラニチジン等の ヒスタミン目。受容体拮抗剤にくらべ作用は能力 で基幹額持続し、また、胃粘膜前期作用も併析し ているため次世代の後力な消化性前駆治政制とし て注目をあびている。

抗論機作用を育するペンツイミダゾール系化会 物としては、たとえば特別昭32-82275時公報 約 期報54-141783号公報、特期報57-53406号公报、 特謝昭58-135881等公報,修課昭58-182885月公 報、特開報59-181277号公報などに記載された化 含物が知られている。

しかしながら、これらの化合物の安定性は悪く、 器体状態では温度、温度、先に対して不安定で

また、水溶液又は幾端液では、pHが低いほど不 安定である。一方、製剤すなわち、綻崩、散剤、 細粒剂、顆粒剤、カブセル制での安容性は化金額 単独以上に提到地方中の極度分との相互作用が確 いため、不安定になり、製造時および経日的に含 単年下、現色変化が著しい。安定性に悪影響を及 ほす製剤成分としては、たとえば敷料器をあっ... ス.ポリビニルビロリドン(PVP) カルボキショ そんセルロースカルシウム ポリエチレングリコ 一ル 6 0 9 0 . ブルロニックP 6 8 (出リオキシェ チレンーボリオキシブロビレン共業合物)等が挙 げられる。更にこれらの製剤のうち錠剤、顆粒剤 にコーティングを施す場合には、たとえばセルロ - スアセテートフタレート, ヒドロキシブロビル メチルセルロースフタシート とドロキシブロビ ルメチルセルロースアセテート,サクシネート,オ イドラギッド(メタアクリル酸、アクリル酸失電 合物)等の陽常性器剤との配合性も悪く、含養低 下および着色変化を生じる。しかしながら経口用 数剤を製造する場合には、これらの成分の一種あ

ウムの塩基性製機塩を配合してなる製薬組成物お よび

(2)抗激精作期を育する2-[(2-ビリジル)メ チルスルフィニル]ペンツィミダゾールまたはそ の誘導体に、マグネシワムおよび/またはカルシ ウムの爆蒸性無機塩を配合することを特徴とする 安定化された医薬組成物の製造法である。

本発明で用いられる抗液 填作用を有するベンツ イミダゾール系化合物としては、前起の各公類な 概等に起破された化合物であって、次の一般式({) で承される。

$$(k_1)^2 + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} (k_1)^2 + \sum_{i=1}^{n-1} k_2$$
 (1)

(式中、R:は水煮、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイルアルキル、トリドロキン、アルコキン、ヒドロキシアルキル、トリ

るいは二種以上の配合が必須であるにもかかわら ず前記した如く安定性に温影響を及ばすため、数 剤化に困難をまたしていた。

これらの不安定性を解消するために、従来は、 ベンワイミグゾール系化合物をリチウム、ナトリ ウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、チタニ ウムなどの題にしたものを用いた。(特闘昭59 -167587号公報)

発明が解決しようとする問題点

しかし、前紀の方法によると、ベンツイミダゾ ール系化会額を要定化するために、おらかじめ前 記した場にするという工程が必要であった。

闘魔点を解決するための手段

本発明者らは、この様な事情に鑑み、ペンソイ ミダソール系化合物含有製剤の安定化について始 封した結果、本発明を完成するにいたった。 すなわち、本復明は、

(1)抗債腐作用を育する2-((2-ピリジル)メ チルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはそ の誘導体に、マグネシウムおよび/またほカルシ

フルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、二トロ、アンルオキシ、アリール、アリール、アリールオキシ、アルキルチオきたはアルキルスルフィニルを、 R* は水煮、アルキル、アシルカルガドル、ファルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメデル、アルキルカルボニルメデル、アルコキシカルボニルメデル、アルキルスルホニルを、 R* 3 よび R* は胸一または買って水煮、アルキル、アルコキシまたはアルコキンダルコキンを、 R* (は水煮、アルキル、ファコキと、 R* (は水煮、アルキル、ファコキと、 R* (は水煮、アルキル、ファコキンで、 R* (は水煮、アルキル、ファコキンで、 e はりないし 4 の軽数をそれぞれぶす。)

…般式(1)の化合物は前記公開公稼に記録された方法またはそれに挙じた方法により製造することができる。

一般式(1)における公知化合物の窓後基につい で以下に簡単に遂明する。

上記式中、R¹で来されるアルギルとしては、 炭素数 i ないしてのものが、カルボアルコギンの アルコギンとしては炭素数 j ないしょのものが、 カルボアルコキップルキルのアルコキシとしては 政業等 1 ないしもの、アルキルとしては要素験 1 ないしものものが、カルバモナルアルキルのアル キルとしては健素験 1 ないしものものが、アルコ キンとしては健素験 1 ないしちのものが、アルコ キンとしては健素験 1 ないしちのものが、とドロ サンアルキルのアルキルとしては健素験 1 ないし ものが、アンルとしては健素験 1 ないしもの ものが、アンルとしては健素験 1 ないしもの ものが、アンルキルのアンルとしてはアェニルが、 アリールオキンのアリールとしてはアェニルが、 アルキャンのアリールとしては漢葉験 1 ないし ものものが、アルキルとしては漢葉験 1 ないし ものものが、アルキルスルフィニルのアルキルと しては健素験 1 ないしものものがあげられた

また、ほで示されるアルキルとしては炭素数 しないしものものが、アシルとしては炭素数 」な いしものものが、アシルとしては炭素数 」な としては炭素数 しないしゅのものが、アルキルカ ルバモイルのアルキルとしては炭素数 しないしゅ のものが、ジアルキルカルバモイルのアルキルと してはそのアルキルがそれでれ地素数 しないしゅ

たはメチルで、R'が炭素数3ないし8のアルコ キンで、R'が水煮でかっか! である化合物だよ び雪泉'が水煮,ファ東、メトキシまたはトリアル オロメチルで、R'が水煮で、R'が炭素数!ない し8のアルコキンで、R'が炭素数!ないし8の フッ米化されていてしよいアルコキンで、R'が 水煮でかっなが!である化合物は新規の化合物で ある。

上記新設化合物である叢典祭についてくわしく 説明する。

B*で示される低級アルコキシ基としては、波 京教主ないしまの低級アルコキン基が好きして、 例としてメトキン、エトキシ、プロポキシ、イソプ ロボキシ、ブトキン、イソプトキン、ペンチルオキン、ヘキシルオキシへヘプチルオキン、ヘプチルオキシ、スクチルオキン・スクチルオーン、あめ挙げられ、なかでも設案数目ないしくの 需要のエルンを属が好きし、

R*で来されるフッ紫化されていてもよい質額 アルコキン基における質量アルコキシ基としては、 炭素数:ないも8の質量アルコキシ基が挙げられ、 のものが、アルギルカルボニルメチルのアルギル としては披葉数: ないしものものが、アルコギレ カルボニルメチルのアルコキシとしては旋落数: ないしものものが、アルギルスルホニルのアルギ ルとしては披葉皴: ないしものものかあげられる。

R*、R*およびR*で深されるアルギルとしては 炭素数 ! ないしものものが、アルコキシとしては 炭素数 ! ないしものものが、アルコキシアルコキ シのアルコキンとしては提業数 ! ないしものもの があげられる。

また日*で示されるフッ常化されていてもよい アルコキシのアルコキシとしては淡淡数:ないも 8のものがあげられる。

上記式(1)で表わされる化合物のうち、① R: が水素/トキン室たはトリアルオロメチルで、 R:が水素で、R:むよびR:が問…または異なっ で水素をたはメチルで、R:がフッ素化された炭 素数2 ないしらのアルコキシでかつaが! である 化合物、② R:が水業.フッ煮,メトキシまたはト リフルギロメチルで、R:が水素で、R:が水素で、R:が水素で、R:が水素で、R:が水素

その呼ましい例としては上記のほと四隣のアルコキン族が挙げられる。またファ東化されていている証拠アルコキンなとしては、例として2.2、2、3、3、4、4、2 フロロブトキン、2、2、3、3、4、4、4 ーペプタフログトキシ、2、2、3、3、4、4、4 ーペプタフログトキシ、2、2、3、3、4、4、5、6 ーオクタフロロベントキンなどが挙げられるが、設案数 2 ないしょのファ 家化されている英語アルコキシ族が好ました。

R'の位置としては、4位および6位がおけられ、そのうち5位が好ましい。

次に上記の新現化会物(以下式()')と称する) の製造法について遊べる。

故化合物は一般式

[武中、R*~R*は前記と問意義を有する。]で表わされる化合物を軟化度応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる敷化剤としては、たとえばメ タクロロ過安息音級、過酢板、トリフロロ過酢酸、 過プレイン般のような退粉あるいは、原草素酸ナ トリウム、次蒸塩素粉ナトリウム等が挙げられる。 反応に用いられる路謀としては、クロロホルム。 ゴクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラ ヒドロフラン,ジオキサンのようなエーテル類,ジ メデルホルムアミド等のアミド類,あるいは水器 があげられ、簡繁または遅金して用いることがで きる。故微化剤の使用器は、化合物(目)に対して ほぼ当鹿ないしゃや過額誰が評議である。すなわ 5、約1ないし3当階、まらに好ましくは約1な いし1.5当量である。反応高度は水冷下から用 いた高雄の潜点付近まで、道常、水冷下から密温 下で、すらに好ましくは約0℃ないし10℃で行 なわれる。反応時間は、蒸営約日、1ないし24 時間。さらに好ましくは約0.1ないし4時間で

【式中、R°~R*は前提と閉急数を有し、Xはハロヤン原子を示す。】で変わまれる原料化合物とを反応させることにより製造できる。

スで示されるハロゲン菓子としては、たとえば 塩煮,臭素,ヨウ菜などが挙げられる。

本変吃は、塩塩の存在下に行なうと評都会である。 収塩基としては、たたえば水素化ナトリウム、 水煮化カリウムのような水素化アルカリ金属。金 総ナトリウムのようなアルカリ金属。ナトリウム メトキンド、ナトリウムエトキシドのようなナト リウムアルコラートで、炭酸カリウム、炭酸ナト リウムカようなアルカリ金属の炭酸塩、トリエチ ルアミンのような存機アミン間等が挙げられる。 また反応に用いられる溶似としては、たとえばメ ケノール。エタノールのようなアルコール頭のジ メテルコルムアミド等があげられる。と反反応に 86.

上紀の反応により生成した新成員的化き物({') は、再結晶、ケロマトグラフィー等の復用の季度 により単離、新数することができる。

妻化合物は、通常用いられる手段により楽型な 的に評容され得る塩にしてもよい。該地としては、 たとえば塩煙塩、臭膏酸塩、灰素酸塩、リンセ塩、純 敷塩、張酸塩、酢酸塩、酢酸塩、ケエン酸塩などが挙げられ

また化合物(1)は、一般式

[武中、R'およびR*は前記と簡単義を有する。] で表わされる類群化合物と一般式

用いられる極端の順は、通常無量よりやや過剰数であるが、大点側の推構を用いてもよい。すなわち、約2ないし10番無、さらに行ましくは約2ないし4階間である。上記反応値では、通常約0 でないし4円からが強のが点付近までである。 反応 呼聞は、約0、2ないし8~4 時間、さらに行ましくは約0、5ないし2時間である。

次に照料化合物(F)の製造単について説明する。 化合物(F)のうち、R-4よよびR*が間一または 異って水煮またはメチルで、R*がフッ素化され た炭素数をないしるのアルコキシまたは淡素数を ないしるのアルコキンである化合物は次のように して製造できる。

(原子会会)

$$(V_1) \xrightarrow{\mathbb{R}^n} \mathbb{R}^n \xrightarrow{\mathbb{R}^n} \mathbb{R}^n \xrightarrow{\mathbb{R}^n} \mathbb{R}^n \xrightarrow{\mathbb{R}^n} \mathbb{R}^n \xrightarrow{\mathbb{R}^n} \mathbb{R}^n$$

一校式(V)で示されるニトロ化合物(K中、R*、 民*は前指と同意感を表わす]に塩基の存在下、ア ルコール誘導体限での月(前)[或中、民**はフッ 煮化された摂実質2ないし5のアルキルまたは故 素效3ないし8のアルキルをデす。]を反応させる ことにより、一般式(前)[或中、R*、R*、R*、R*の と間意観をあわす]のアルコキシ前導体を得る ことができる。反応による福建とでは、

トラヒドロフタン、ジオキサン等のエーチル類、ア セトン、メチルエチルケトンのようなケトン類の 他にアセトニトリル、ジメチルボルムアミド、ヘキ ゲメチルリン酸トリアミド等が挙げられる。 反定 温度は外市下ないし指端の沸点付近までの適良の 温度が選ばれる。 反応時間は、約1 ないしく 8時 明である。

このようにして得られた化合物(間)を線水静敷 単独もしくは、紫樹、樹畑を散等の延載の存在下 に加熱(約8 のないし120℃)することによう一 数式(間)で示される2-アセトキシメチルビリブ ン選桿体(式中、丸・1、木・1、木・1、1 前起と開業最を提 切す。」が得られる。反応時期は、通常物の・! ないし10 が割される。反応時期は、通常物の・! ないし10 が割される。

ついで、社会朝(権)をアルカリ加水分解することにより一般式(以)で示される3ーヒトロギンメ ボルビリン 誘導体を関心することができる。 改 アルカリとしては、たとえば水酸化チトリウム、 水酸化カリウム、次酸カリウム、以酸ナトリウムな どが挙げられる。用いられる希望としては、たと

たとえばリチウム ナトリウム カリウムのようか アルカリ企構、水無化ナトリウム。水黒化カリウム のような水準化アルカリ金銭 ニープトキシカリウ ム,プロポキシナミリウムのようなアルコラート や複雑カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、 炭酸水業カリウム、炭酸水素チャリウムのとうに アルカリ金融の段酸あるいは炭酸水光塩,カリウ ム、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ合図 出版化ナトリウム、水酸化カリウムのような水松 化アルカリ等が挙げられる。 反応に用いられる アルコール誘導体としては、たとえば、プロバノ ·ル、イフプロバノール、ブケノール ベンケノー ル.ヘキサノール、2、2、2ートリフロロエタノー ル、2、2、3、3、3 - ペンタフロロブロバノール 2,2,3,3-チトラフロロプロパノール、1~() リフロロメチル)-2,2,2~トリフロロエタ/ -ル、2,2,3,3,4,4,4·ヘブクフロロブク 1-2.2.2.3.3.4.4.5.5-49930 ロベンタノール等が挙げられる。 反恋に薄いら れる常牒としては、Rギら目そのもののほか、ナ

えばメタノール、エタノール、水などが落げられる。 反応温度は連常約20ないしる0℃、反応時間は 約6.1ない1.2時間である。

さらに代合物(収)を塩化チオニルのような塩臭 化剤でハロザン化することにより一般或(ぎ) 10分 される2 - ハロザンメデルビリジン関等体(気中 尺*, R*, R*(結節起と関連教会長かし、又は塩火 臭素またはヨウ素を扱わす。)を製造することが できる。 係いられる保証としてはたよび、クロ ロホルム、ジクロルメタン、デトタクロロエクンな どが挙げられる。 仮形の変変は遊舎刺えりないし そりでであり、反影時間は釣り、1 ないし 2 時間 である。

製造した化合物(厚)は、用いたハロケン化剤の ハロゲン化水準銀版であるが、これは通常混らに 化合物(削)との形度に抑いるのが算ましい。

また化合物 QV)のらち、日*が従来数まないし 8の戦場アルコキン、日*かフッ X 化されていて もよいアルコキン、日*が水準である化合物は次 のようにして報道することができる。

マルトール(X)にR~Xで扱わされるハロゲン

(X書)の製造の際に用いられるハロダン化アルキルとしては、化合物(X I)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルと同様のものに加えて、たとえば 2,2,3-3-ベンタフロロプロピルヨーダイド、2,2,3,3-4-4-アクフロロブ・ルヨーダイド、2,2,3,3-4-4-4-アクフロロブ・ルヨーダイド、2,2,3,3,4-4,4-インタフロロブ・ルヨーダイド、2,2,3,3,4-4,4-インタフロロブ・ルヨーダイド、2,2,3,3,4-4,4-バンタフロロブ・ルヨーダイド、2,2,3,3,4-4,4-バンタフロロブ・ルヨーダイド、2,2,3,3-4-4,5-オーダーのログ・ルコーダイド、2,2,3,3-4-4,5-オーダーのログ・ルコーダイド、2,2,3-3-4-4,5-オーダーのログ・ルコーダーに、変化器・収益を加速としては、変化器・収益を対して、変化器・収益を表しては、変化器・収益を表しては、変化器・収益を表しては、変化器・収益を表しては、変化器・収益を表しては、変化器・収益を表しては、変化器・収益を表しては、変化器・収むを表しているのでは、収むを表しているのでは、収むを表しているのでは、収むを表しているのでは、収むを表しているのでは、収むを表しているのでは、2000年によりまではよりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまではよりまでは、2000年によりまでは、2000年によりまではよりまでは、2000年によりまでは、2

化合物(X F)の製造の際に用いられるハロゲン 化剤としては、オキシ塩化サン、五塩化サン、五塩化 化サン等が帯げられ、使用雪は当量~大器額が用 いられ、仮影観度は約50~150で程度である。 化合物(X F)から化合物(X E)への反応に用いら

化アルキルを軟化凝等の存在下に反応させると、 化合物(XI)が得られ、(XI)をアンモニア水と反応 させることによりどリドン路線像(物)が販売の単 る。化合物(質)は直接ハロゲンタアルキルにより アルキル化することにより、あるいはオキシ塩化 リンのようなハロゲン化剤によりハロゲン器液は (XN)にし、次いで塩基の存在下に及いの目で表 わされる銀線アルコールを反応させることにより 化合物(X間)に誘導される。次に化合物(X間)を Nープロムコハク酸イミドや塩素等に上り密防ハ ロゲン化して化合物(質)にするか、8-クロロ遊 安里香糖のような酸化剤で化合物(XV)とし、個 水酢酸と反応させて化合物(X間)とし、次いで生 水分解することにより化売物(X間)を膨激し、こ れを腐化チオニルのようなハロゲン化剤により化 合物(N)に導くこともできる。

化合物(互)の製造の際に用いられるハロゲン化 アルキルとしては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、 ヨウ化プロビル、ヨウ化イリプロビル、ヨウ化ブチ ル、ヨウ化ベンチル、ヨウ化ヘキシル等が、化合物

れるアルコールとしては、メタノール、エタノー ルおよび製法 1 で用いられるアルコール誘導体 と関係のものが挙げられ、使用 重じ当数 ~ 大声製 であり、まな難感としてはそれぞれのアルコール のナトリウムあるいはカリウムアルコラートやカ リウム 1-ブトキンド、本葉化ナトリウム等が用 いられる。反応症度は実温~用いたアルコールの 添点までの遺質の温度が遅ばれる。

化合物(X 自)を直接 N・プロモコハク酸で臭素 化する場合には、光照射下に反応を行うのが経ま しく、溶鞣としては四塩化炭素、クロロホルム、デ トラクロロエタン等が用いられる。

化合物(X目)から化合物(XV)の炭泥に用いる れる酸化剤としては、などえばメタクロの迫安息 香酸、海酢酸、トリフロの造作能、海マレイン酸の ような過酸、過酸化水素がが移びられる。 反形に 用いられる溶媒としては、フロロホル、プクロ ルメクン等のハロゲン化液化水素、テトラヒドロ フラン、ジオキサンのようなエーテル類、ブメテル ホルムアミド等のアミド粗、脂肪のないは水田が あげられ、単独または融合して用いることが出来 る。減機化同の使用量は、化合物(X 目に対して は延甾数ないし過剰透が評適である。民意担反は非常であ ら はいし10当集である。民意温度は非常下か ら用いた路線の溶点付近までの適度の温度で行な われる。民意時間は、適常約日、1ないし24時 成、さらに伴ましくは約日、1ないし4時間であ な

化合物(X V)を別水合物(X V)の製造は、化合物(X V)を組水的線形を出しくは、硫酸,過程業 数等の鉱物の存在下に加熱(約80ないし120 で)することにより行なわれる。仮応時間は通常 0.1ないし10時間である。

化合物(X 省)をアルカリ加水分解することによ り 化合物(X 省)が製造出来るが、用いられるアル カリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸 化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが 挙げられる。用いられる高碳としては、たとえば メタノール、エタノール、水などが挙げられる。反 医塩酸性は温密的20ないし50℃、反応時間は約

用いられる存蹊としては、クロロホルム、ジクロ ルメタン、四度化炭素、アセトニトリル等が挙げられ、反応温度、反応時間は水冷下一排成付置、お 上17数分能へ動物能の選出な窓枠が選ばれる。

前紀の新製なベンツイミタゾール系化合物は、 接れた胃酸分泌剤制作用,胃粘膜誘動作用,抗凝膜 作用を示し、また療性は張いので、哺乳制物(例 えば、マワス,ラット,ラサギ,イヌ,ホコ、ヒトな ど)の柄化弱液膜の治療に用いることができる。

次に本発明で飛いられるマグネンウムおよびカ ルンウムの爆暴経嫌機機について展明する。

0. 1ないし2時間である。

化金物(X間)より化合物(N)を助的するには出 化チオニルのような塩素化剤や、メクンスルセニ ルクロリド、ロートルエンスルホニルクロリドで、 ジフェニルフォスフォリルクロリドのような有機 スルホン酸あるいは容勝リン粉の砂密化物を用い ることにより行われる。塩化チオニルのような塩 素化剤の場合には、化合物(X間)に対し塩素化剂 の岩型~大過虧量が用いられる。また用いられる 溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロル メタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。 反応温度は遊常約28ないし80℃であり、反応 韓間は約0.1ないし2時間である。有機スルギ ン酸あるいは脊機リン酸の酸塩化物の場合には、 化合物(X間)に対し進化物の当額~小過剩額が用 いられ、護常機器の存在下に反応が行われる。用 いられる塩基としてはトリエチルアミン、トリブ チルアミンのような有機塩低、炭酸ナトリウム、洗 般カリウム, 微酸水素ナトリウムのような照視窓 基があげられ、使用量は影像~小遊繁度である。

えば沈路成都カルシウム、水銀化カルシウムなど が挙げられ、これらのマグエシウムおよびカルシ ウムの塩基粒液機器はその1 ※水溶液あるいは整 額液のpHが塩基性(pH 7 以上)をデすらのであれ げとい

該マグネシウムおよびカルシウムの現高性機構 塩の配合は「健和をいは 2 間以上の明め合けでも よく、その配合物はその程原により変勢するか、 ベンツイミグブール系化合物 | 設置部に対して約 0.3 ないし 2 0 重動頭、好ましくは約0.8 な いして重量型である。

本義明組成物には、きらに版加耐を配合しても よく、例えば破影形(例えば、乳質、ローンスクー テ.経質無水ケイ螺、激結晶セルロース、白前など、 地合例例えばα化デンプン、メテルセルロース カルボギンメチルセルロース、ヒドロキンプロビ ルセルロース、ヒドロキンプロビルメテルセルロース、ヒドロキンプロビルメテルセル ース、ボリビニルピロリドンほど)、前項所(例えば カルボキンメチルセルロースはど)、前項所(例えば カルボキンメチルセルロースカルンウム・デンプ ン、螺翼機度ヒドロキンプロビルセルロースにどと、 ・ 螺翼機度ヒドロキンプロビルセルロースにどと、 四部活性期(例えばツイーン80(花玉字トラス社 数)、プルロニックド 6 8 (紅電化工業社数 ポリオ ギンエテレン・ポリオテンプロピレン共通合物な ど)、抗酸化剤(例えばLーシステイン、亜鉛酸ナト リウム、アスコルビン離ナトリウムなど)、指数原剤(例 えばステアリン酸マグネシウム、タルクなど)など が添加例として担いられる。

本食削縮裁物は、上記のベンツイミグゾール系 化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウム の塩基性機養物および上記の感知剤を助一に遅和 することによって得られるが、その疑和方法は、 たと太ばめらかじめベンツイミグゾール系化合物 にマグネシウもおよび/またはカルシウム塩結 無機場を提和したものに感加剤を緩和してもよい し、ベンツイミグゾール系化合物に添加剤を緩和 したものにマグネシウムおよび/またはカルシウムの 出熱性無常無を提和してもよく、最終的にベ ンツイミグゾール系化合物にデ加力を ンツイミグゾール系化合物にデ加力を は、オンツイミグリール系化合物にデルカシウム は、オンプール系化合物にアグネシウムおよび 、またはカルシウムの塩基性緩慢場が均一に接触 する方法できればよい。

ゾール系化合物と賦影剤、顕婚期にマグネシウム および/またはカルシウムの塩基性組織塩を加え。 混合し、結合剤を加えて、顆粒としこれに滑沢剤 等を加えて打綻して統領とする。また路拉湖にお いても説明とほぼ間様の方法で押し出し遺転を行 なうか、あるいはノンパシル(白糖75%(W/W) およびコーン・スターチ26%(収/収)を含む) い、水または、白頭、ヒドロキシブロビルヤルロ ~ ス、ヒドロキシブロビルメチルセルロース答の 结合结构液(漆度:约0.5~70%(W/V)企图 深しながら、ベンツイミダゾール系化合物、マグ マンウムおよび/またはカルシウムの推議外無機 なわよび添加州(例、白物、コーンスターチ 結島 ヤルロース、ヒドロキレプロビルセルロース、メチ シャルロース, ヒドロキシブロビルセルロース, ポ リビニルゼロリドン等)を含有してなる粉状数布 顔をコーティングすることにより得られる。カブ せん顔の場合は、単に混合して充潤すればよい。 このようにして得られた製剤は、最期間保存して も、外位変化は少なく含葉の低下もほとんどない

族混合物を自体公知の手数に従い、たとえば総 剤、カプセル剤、散剤、環粒剂、細粒剤などの種目改 与に轟した剤影に穀剤化することができる。

軽期、観技剤、観世別に関しては、減のマスキシグ、弱症はあるいは特数性の目的のため自体公知の方法でコ・ティングしてもよい。そのコーチィング剤としては、例えばヒドロキン、モドロキシメチルセルロース、ヒドロキンメチルセルロース、はドロキンプロピルメポリオキシエチレングリコール、フィーン80、ブルロニックP68、セルロースフォナートフタレート、ヒドロキンブロピルノチルセルロースフォナートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、語ドイワシル像化チタン、ペンガラ等の色米が用いられる。

縦剤、顆粒剤、散剤、固味剤、カプセル剤については、適常の方法(例えば第16 改正、日本薬剤 方の製剤検剤に記載されている方法)により製造 できる。すなわち、淀剤の場合は、ベンツィミタ

優れた安定性を示す。

このようにして扱られる本発別の低激組成物は 優れた胃酸分泌剤効や用、質量関節製作用、液質協 作用を示し、また患性は低いので、哺乳動物(例 えば、マウス、ラット、クサギ、イタ、まつ、ブタ、と など)の新化器質膜の指数に用いることができ る。

本発明の医薬組成物を耶乳験物の原化器制頭の 治域に用いる場合には前起の如く限物中的に許智 され物る阻体、磁影網、指視制などと成分し、カア セル解、破解、耶特所などの耐酸にして、低口的に設 与することができる。その設分自は、ベンツイと ダブール条化合物として約0 - 0 1 sz ~ 3 0 sz/ kx/白。 好ましくは約0 - 1 sz ~ 3 nz/kz/白森 である。

実施資

以下に参考例。実施終わよび実験的をあげてよ 発明をきらに詳しく説明するが、これらは、本倉 明を開定するものではない。

於考例!

131.6~131.3

ka 12

2.3-シメチルー4-エトロピリフン・1-オキシド(2. 9g)、メチルエチルケトン(30層)。 2 2 3 3 3 - ベンタフロロプロバノール (3 65歳) 頻水凝散カリウム(3, 298).へ キサメチルリン酸トリアミド(2.07g)の産合 物を10~80℃です、5日間知熱費作したのち、 不溶物をあ出し、設確した、複類物に水を加え、 都能エチルエステルで抽出し、破骸マグネシウム で乾燥後、密線を報去し、複雑物をシリカゲル (50%)のカラムにかけ、クロロホルムーメタイ - ル(10:1)で溶出し、移数エチルエステルー ヘキサンより再結晶すると、2,3ージメチルー 4-(2,2,3,3,8-ペンタフロロプロポキシ) ビリジンニミーオキシドの無色針状晶を、48が 銀られた。 職点148~149℃

上記と開議の方法により、原料化合物(V)より 化合物(W)を製造した。

バニル粉セチトリウムの水(28㎡)溶液を加え、 変态で2時間かきまぜた。蟲塩後水を加え、酢酸 エチルエステルで抽出した。硫酸マグネシウムで 佐州後、密謀を割去し、シリカゲル(50g)のカ ちんにかけ、クロロホルムーメタノール(10:1) で烙出し、イノブロビルエーテルより再結晶する >、2~日ドロキシメチルー3~メチルー4~(2) . 2 . 3 . 3 . 3 ~ ペンタフロロプロポキン)ピリブ ンの損色曲状物 1. Egが得られた。 NMRX~2+4(CDCIs)6:2-67(38.1).4.28

(18.brs), 4.49(28.1.] = 128x), 4.67(2b,8). 6.69(18.d.j~ 582).8.34(18.d.j~ SHz) 上記と跨線の方法により、化合物(質)より化合 物(以)全切的上去。

化合物(IX)

A A REL BOOKS		-		***************************************
	2.1	3.8	R *	数点(で)
- Caracar	CR,	3	GCH,CFs	93.5~94.8
注印	н	ij	QCE,CE.CH-	维建
76.27	CH.	8	oca, cu, cu,	10 亿

CBL (E1) II II OCH, CH, CH,

3 2 2 3

R OCH-CP:

RE 2) CH . H GCR . CH . CH . AR 12

注1) 8MRスペクトル(COC&。) お・1 81 (38 1. 3 - FHz), 1 81(28, 4), 2 50(38, 4), 3 93 (2H, t, 1=78z), 8.50-8.80(28, a), 8.18 (IN. d. J = 78g)

化合物(等)

生 2) ****スペクトル(CDC2*) る: 1,07(3H. t. j = 7.582), 1.65-2.62(28, s), 2.21(38, s), 2,52(38, s), 3,39(28, t, j = 80x), 8.88 (IR. d. 1 = 682), \$.15(18, 4, 1 * \$11 2 }

数劣例 2

2.3-ジメチルー4-(2.2.3.3.3.3.~ペン タフロロプロボキシ)どりジンー1…オキシド (2. 52)、個水部粉(3 以)の溶液に高速酸(2 高) を加え、118℃で2時期かきまぜたのち、最初 した。緩留物をメタノール(3 0 ㎡)に溶かし、2

> -7,582), 1,79(28.x), 3,92(28, 1, J* 682), 4.51-4.98(18, br), 4.88(38. 9). 6,68(IN. dd. j = 2 and 5Hz), 6 20(IH. d. 1 = 2 Hz) 8.28(1H. d.1 = 6 Hz)

注3) ##Rスペットル(CDC8:)る: 1 83(38. 1. [4 7.5Hz), 1.82(2H. *), 2.82(3H. s), 3.95 (2H. t. 1= 8Hz), 4.82(2H. t), 5.25 (th. 5rd, s), 8.68(18, d, j = 58x), 8.25 (18 d

1 4 88 7 1 松水粉3

2 - ヒドロキシメチル・3 - メデル・4 - 12. 2.3.3.3 - ベンタフロロプロポキシ)ビリジン (350 ng)のクロロホルム解放(10 wl)に塩化チ オニル(0.2減)を加え、30分間加州高減した のち繊維し、疑例物をメタノール(5㎡)になかし、 2-メルカプトベンフィミグリール(200 at). 2 8 松ナトリウムメトキシト省級(1 20),メタノ - ル(6 報)に加え、3 0 分野加熱遊泳した、チョ ノールを強去し、水を燃火で酢酸エチルエステル 注 1) \$982 スペクトル(CBC θ s) δ : 1. 8(38, 1.) で油出る、凝水酸化ナトリウム溶液で洗剤後、湯 版マグキッウムで配燃した。海媒を前去後シリカ ゲル(20g)のカラムにかけ、路線エチルエスチルーへキサン(2:1)で溶出し、酢酸エチルーへキサンより可能過すると、2 - ([3 - メチルー4 - (2.2,3,3,3 - ペンタフロロプロポキン) - 2 - ビリジル]メテルチオ)ペンツイミダゾール・1/2水何物の無色板状晶370mgが得られた。発点165~145℃。

以下、上記と同様にして化合物(目)と(F)とを 変応させ、化合物(目)を製造した。

化合物(1)

	3,	8,	9.2	5.2	8 *	(℃)点感
	¥	32	CH,	H	OCH,CF,	149~150
	**	ž	55	8	OCH.CH.CH.	84~ 86
送)	8	ä	CH 2	g	OCH,CH,CH,	抽铁

j=7.5Hz), 1.54-1.82(2H, a), 2.15(3H, a), 3.80(2H, t, j=8Hz), 4.43(2H, s), 6.55
(1H, d, j=8Hz), 7.09(2H, a), 7.59 (2H, a), 8.21(1H, d, j=8Hz)

(°C) 点板

178~182(decomp.)

化会物(1)

21 21 25 25 24

(B) H H CB: H OCH: CF:

Q	35		8	8	*	oca,	CH * CH	123~	125(4	ecosp.)
0	ß		Ħ	CB :	ä	oce.	CH, CH,	81~	83	
	Ą	1	M :							
		F	ž o	組織	t 0 3	5 12	合物(),水板	化マク	ネシウ
	Į,	. Ł	**	yχ	41	۵, ت	ンス	9-5	および	*乳糖を
	326	会:	ι,	à s	121	/2 數 6	0 微緒	ななない	2 - 2	経質無
	*	ケ・	/ å	え、ダ	57	リント	後マグ	ネシウ	人会物	えよく
	Si.	a i	. 1.	:0) E	农工	油粒	微(口)	- - :	ョンバ	クター.
	7	rž .	1:	/ } }	. 30 .	3本3	で圧縮	鉄型し	t. :	060
	E	* 1	* 7	8) 8	٠.,	丸器	(16.	× 9 0 .	*)を通	के हे छे
	f;	9	5 8	E M a	3 k	あせ	NO -	ス,経	2 無水	ケイ酸。

技術を製造した。 : 途中の組成

化合物③	58	æg
水體化マグネシウム	38	# g

ステアリン骸マグネンウムを削え凝合し、ロータ

リー式打雑機(箱水製作所製)で「緩出り258mgの

参考例 4

2-((3-メテルー4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロブロボモン)-2-ビリワル)メテルテ
オ] ベンツイ:ダゾール(2,2 を)のクロロボル
し、(20減)溶液に水布下、n-クロロ通変患者を
(1,3 ま)のクロロホルム(15 ki)溶液を3 6分
がけて満下しためち、反応液を能利設飲水煮ナト
リウム水溶液で疾患した。張煙ッグネシの上で乾 嫌後調節し、シリカゲル(5 9 ま)のカラムにかけ、 酢酸エチルエステルで溶出し、アサトンーイソブ ロビルエーテルより再結晶すると、2-((3-メチルー4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロブロボモン)ー2-ビリブル|メチルスフィニル]
ベンツイミダゾール(以下、化合物()と称することもある。)の教質色ブリズム&1、78 まが得ら れた。 酸風1 61~(63 で(分解)

以下周線の方法で化合物(目)より化合物(目)(以 下、それぞれ化合物(B)、化合物(B)、化合物(B)と 称することもある)を製造した。

	634
Lーシステイン	20 mg-
コーンスターチ	10 mg
乳頭	85.2ng
数柱品セルロース	60 mg
経質無水ケイ盤	1.888
ステアリン酸マグネシウム	3 0 0 8
21	250.0mg

変施例 2

実施料:の方法において、化合額 ③ の代りに
オメプラゾール^(社)を用いて設耐を製造した。
(性) 5ーメトオキシー2・((4・メトオキシー3
5・ジメチルー2・ピリジル)メテルスルフィニル]ベンツイミダゾール

突艇網 3

下記の組載のうち化合物(第. 広海政権カルレウ ム、コーンスターチ、裏勢およびとドロキンプロビ ルセルロースを組合し、それに水を印え締合をお こなったの540で、16時間真空乾燥し、乳球 で粉砕し、18メッシュの類を近し顆粒とした。 これにステアリン物マグネシウムを加え、ローク リー式打線機(需水製作所製)で1 設当り200mgの 経期を製造した。

1類中の現成

ton (36 eg
定簿収穫カルシウム	59 ag
コーンスターチ	40 mg
光 数	73.4mg
と ドロキンプロピルセルロース	5 ag
スチアリン数マグネシウム	0.5=2
<u> </u>	(8.05ml)
8†	260.8mg
Ne 161 MG e	

異線網 4

実施例3の方法において、化合物(国の代りに チモプラゾール^(注)を担いて財務を製造した。 (注)[(2-ピリブル)メデルスルフィニル]ペンツ 1 3 4 5 - 10

支施列 S

下記組成割会の物質をよく混合したのち、水を加 えて縁合し、排出し造粒機(箱水製作所置,スクリ ~ン※1.0ee s)で遊拉し、ただちにマルメライザ

ング液を批動環務乾燥機(大河原社製)中で特無盛 渡るるで、類粒温度するでの条件でコーティング し構溶性質粒を得た。このもの255mgをカブセル 充塡機(パークデービス社製,米国)で1号壁カブ せんに在派しカプセル部を製造した。

認識性コーチィング資銀道

	z	4	F	Ť	à.	ν	j.	٤.	. 3	00		13	Še:	8 (2	Û	嫯	Ø	9	1	١.	(n)	()	
	ŋ	N	7															٤.	1	28			
	i (f	ij	,ř.	ş.	V	×	7	3	p	ji	Ļ,	66	99				1	2.	į	8			
	1	4	~~	2		8	0											2.	is	ĸ			
	水															8	7	8 11	ê				
30	18	**	X2	£	0	85	袋																
	灾	i.E.	ø	5	Ø	W.	粒									2	8	je:	2				
	122	13	25	×	80												8	ĝ a	\$				
			**													Š	5	8	g				
カ	T	20	x	ŝ	0	*5	ŖŹ																
	20	N	ět	100	12											2	5	Oe;	ŝ				
	i	83	92	72	J	~	у,										7	šæ	8				

建敏钢 8

- (高士パウダル社額、) 088cpm)で端型器柱とした のち48で、16時間異型乾燥し、見効で凝固し 12~42メッシュの類粒を得た。

期税 100mg中の組度	
化合物③	30 mg
重質投験マグネシウム	30 ag
コーンスターチ	80 ms
後結局セルロース	28 48
カルボキシメチルセルロースかん	102
	10 mg
とドロキンプロビルセルロース	10 08
ブルロニックF68	i ng
7L 35	28 × g
*	(0.181)

寒無興 6

36

実施御名の方法において、化合物(値)の代わり に 化合物 ⑥ を用いて顆粒を製造した。

200 ag

TE ME 694 7

変維例3で得た額粒に下記組成の総格性コーティ

下記組成のうち化合物(図).炭酸マグネシウム、 白額、コーンスターチおよび結島セルロースをよ く総合し、故密期とした。遠心凋動型コーティン が清粒装置(プロイント商業株式会社製,GF… 3 5 0)にノンバレルを入れ、ヒドセキレブロビ ルセルロース溶液(4 %(W/V)を設得しながら 上記の教布別をコーティングし疎影繁粒を貫た。 连续影響拉卷 4 G T , 1 G 時間貫速乾燥 L , A 磁 で協調し12~32メッシュの類粒を得た。

36.	; 4	3 6	2.2
水	€0,0	3 5	w()
ヒドロキシブロビルセルロー:	z,	Ž	48
結器セルロース	2	: 3	88
コーンスターチ	2	7	2 K
部 糖	2	. 9	08
没機マグネシワム	ŧ	S	8.8
化会物①	ł	5	23
ノンドレル	7	ŝ	28
製板 1 3 0 8844 の何度			

实施例 9

338mg

支集例3で限た額投に、下記組成の編修性コーティンプ級を減影項務的無限大河原社割り中で輸 別温度56℃、額益維度46℃の条件でコーティ ングし個俗性無控を限た。振頻粒246mkのカプ セル克関係バークデービス社割)で2号観カプセ ルに充満しカブセル根を製造した。

総存在コーティング資無線

ポイドラギット L - 3 5 D 1 0 4 . 7 mg (簡型成分 31.4 eg) 7 1 2 9 . 5 ag ポリエチレングリコール6000 3 . 2 mg ツィーン 89 1.5 #8 酸化チタン 4 . 2 mg (220 42) 湯度性類粒の組成 実施例8の類粒 1 9 9 ag 想搬的炒圾 5 3 40 48 2 4 0 eg

カブセル剤の組成

823	763	佐	M	拉					2	4	6	22	
2	S2	58	13	ブ	te	j.				8	5	23	
		Ħ					•	*************	3	9	5	*8	

実験例:

実施列5の方法に単に競技を製造し50℃。 75%日刊 1週間後の外観変化を観光した。た だし重貨炭幣マグセンウムを乳却に収えたもの、 あるいは下記が付物に変えたものも同様に製造し 程日変化をせた。

(以下命台)

26.1.48

	-														5	\mathcal{F}	.75%	588.	護羅
				栋		m		例		Ħ					*	超	変化		
	100	装	鉄	敷	V	7	*	ż	2	1						*******		~	
æ	82	12	¥	7	×.	9	9	۵							-				
	1	9	7	4	脓	7	jir	į	×	100	~	7	ネ	Þ				~	
	2	L																	
Ħ	A	ſΪ	ķ.	ķ.	O	9	s,	rj.	4	ŀ								***	
	*	忿	ſč.	7	jt,	ξ	÷	٠	7	7	*	ÿ	Ġ	L	and the same				
	7	ť	榝	7	ŋ	木	Þ	'n	i.						distance			-	
앩	在	βß	Di.	僧	カ	B	'n	2	Ž,									41	
	*	椎	化	*	Ţ	*	b	9	ź									-	
	88	骸	4.	ŀ	3	Ż	L	-					-			+	(3)	es	化)
	故	標	カ	ij	0	Z,										٠	(~)
11	漤	飲	ķ	×	y.	ż	ij	9	Ž.							÷	("	- 3
	150	31	"	"	ネ	ý	¢	٨							÷	÷	(3	色宴	张)
	额	榖	.2	ッ	Ý.	v	2	Ja.							+	+	(")
664	塩	18	11	s.	w	Ó	L								+	÷	(M)
	47	4	被	7	js.	į	,ü.	2	j,							+	<	30)
	30	S.	187	(\$	L a.	1)									3.	ų.	(")

- ・ 外数変化なし

+ - " 50

以上の結果、本難明の派加物を加えたものについては外観変化はほとんど認められなかった。 世級例2

実施列5の方弦に弾じ、化合物(③) を化行物 ①、化合物(②)、化合物(③) ポメラナール、チモ プラゾールに変えた部板を製造し、50℃、75 % R H 、1 週間後の外級変化を旅話した。また対 配して質貨成数でグネシウムを実験に変えたし のも製造し間数に接目変化させた。

(U F & 0)

化合物		s to to st	58℃,75% 88. 1週期,外概変化
	% %	重量投機マグネ	
化价额图	91	シウム	
	23 38	免額	* +
ミメフラゾール	& R 19	質質淡嫩マグネ シウム	
	\$1 %.	8.86	++
テキブラブール	事 第 朝	服養洗糖マグネ シウム	
	2† 388	先額	* +
	*	意質技験マグネ	~
化合物⑥	361	シウム	
	94) #8	PL 88	* *
a e v D	水魚明	指質複数マグネ シウム	~
	31 88	FI. 100	+ +

一 ; 外観変化なし

++ : * WIFL!

以上の特別、化合物 ③、オメブラソール, チモブラゾール、化合物 ⑤、化合物 ⑤ のいぞれらま 発明組成物は安定であった。

T 20 86 3

交駆例3 むよび5 において塩塩性のM2無機塩 あるいは5 組織堆を軽。変えた6 のまたは対型 として乳酸化皮えた5 の、さらには皮を倒まか名 数所を製造し6 0 ℃、7 5 %では、) 週間および 4 9 ℃、6 ケ 万 保存法の外間変化および合削(長) 係)を過去した

(R T A A)

第2後

					500.75	46°C
		感知物質		laitisi	96 RU. 132	8ケ月
Æ		重要技術マグネ	外級	台集	変化なし	変化なし
539	24.	レウム	金帛	100%	98.0	\$9.5
N 59	58	広路温度カルシ	外版	台色	変化なし	変化なし
23 3	211	ウム	命幣	100%	97.4	96.5
14		ケイ酸マグネシ	外数	66	変化なし	変化なし
た係		7 4	含原	159%	94.5	95.8
ne ci	\$4	報感期(乳糖)	91-102	後案色	凝紫色	農業 色
20)	864		金魚	100%	73.5	82.1
X.		盟別政権マグネ	35 80	86	変化なし	変化なし
32 86	354	シウム	含氮	190%	28.2	39.1
20 mj	28	広路後徴カルシ			変化なし	
6 3	191	ウ ム	含素	100%	97.2	98.6
15 80		微化マグネッウ	外段	A E	変化なし	変化なし
157 CS		L	含品	149.26	29.4	34.8
ねじ	24	网络加(乳幣)	外段	微紫色	点类的	森尔鱼
30	361		\$ 55	196%	84.2	88.4
10						
か雑	*		5% 302	ė#.	変化なし	変化なし
7 51	2	質質皮酸ツグネ				
w ?	433	シガム		1		
A W			8 5	190%	\$8.4	99.1
70)						

泉上の韓里、本意明組成物は外観変化もなく.

含虫も安定であることが明らかとなった。

発明の効果

本発明において、ベンフィミグゾール系化合物 にマグネシウムおよび/またはカルンウムの塩基 控制機幅を配合することにより物理的に安定な変 連組破物を得ることができる。

代理人 非理主 岩 []

